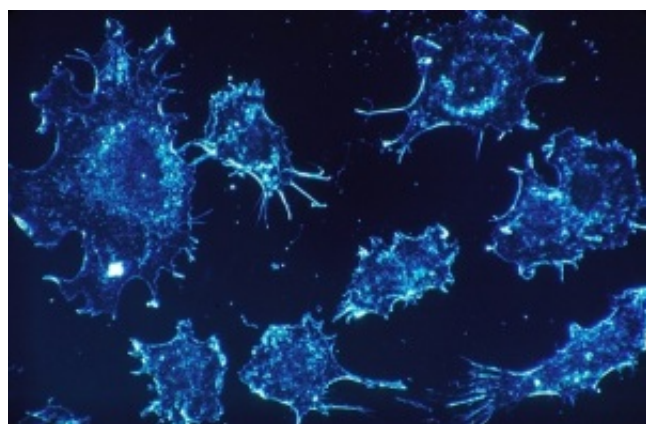




*Le modifiche epigenetiche non solo contribuiscono alla capacità dei tumori di crescere indefinitamente, ma rendono le cellule tumorali capaci di resistere e sopravvivere alle terapie. Nuova frontiera nella ricerca dei farmaci antitumorali da uno studio di Università di Pavia, Università La Sapienza, Johns Hopkins University, Boston University sostenuto da AIRC - Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro*



Pavia, 8 gennaio 2018 - Creare farmaci innovativi capaci di agire contemporaneamente su più di un bersaglio epigenetico contro il cancro: ci stanno provando i gruppi dei prof. Andrea Mattevi (Università di Pavia), Antonello Mai (Università La Sapienza di Roma), Philip A. Cole (Johns Hopkins University, USA) e Rhoda M. Alani (Boston University, USA), costituendo un gruppo internazionale di ricercatori con un obiettivo molto ambizioso: concepire con i farmaci duali una nuova arma a disposizione dell'oncologia.

La ricerca è stata pubblicata il 4 gennaio sulla rivista *Nature Communications*.

Di che cosa si tratta in pratica? Il genoma contiene tutte le informazioni necessarie per la nascita, la crescita e il funzionamento del nostro organismo. In ogni cellula alcuni geni devono essere spenti, altri blandamente attivati, altri pienamente accesi in modo analogo agli strumenti di un'orchestra. Si tratta dei meccanismi che definiscono l'identità delle nostre cellule in ciascuno degli organi che formano il nostro corpo.

Le cellule accendono e spengono i geni mediante modifiche chimiche che alterano la forma tridimensionale che assumono il DNA e le proteine a esso legate. Queste modifiche, dette epigenetiche, sono continuamente aggiunte e rimosse, e sono anche al cuore della progressiva trasformazione di una cellula sana in una tumorale. Non solo le modifiche epigenetiche contribuiscono alla capacità dei tumori di crescere indefinitamente, ma rendono le cellule tumorali capaci di resistere e sopravvivere alle terapie.

AIRC sostiene molti progetti che ambiscono a sviluppare farmaci che agiscano selettivamente sui

processi epigenetici riportando la cellula a uno stato non-canceroso o inducendo le cellule cancerose a morire spontaneamente. Si possono immaginare questi farmaci come degli interruttori in grado di operare un 'reset', analogamente a ciò che facciamo con un computer o un apparecchio elettronico quando fa le bizzze e smette di funzionare correttamente.

Tra i farmaci epigenetici già in uso, i cosiddetti inibitori delle istone-deacetilasi sono già impiegati per il trattamento di alcuni linfomi. Più di recente alcune molecole che agiscono sulle istone-demetilasi sono entrate in una fase avanzata di sperimentazione clinica nel trattamento di alcune leucemie.

Demetilasi e deacetilasi sono responsabili dell'aggiunta di modifiche chimiche che accendono e spengono molti geni che controllano la proliferazione cellulare. Nessuno aveva ancora provato a progettare farmaci duali attivi contro entrambi questi bersagli.

Dopo uno sforzo pluriennale dei molti ricercatori coinvolti si è riusciti ora a creare le prime molecole ad azione duale "antidemetilasi & antideacetilasi" che hanno mostrato una potente azione antitumorale contro le cellule di melanoma.

L'azione simultanea contro più bersagli offre molteplici vantaggi. Innanzitutto aumenta la selettività, in quanto i farmaci agiscono soltanto in cellule, come quelle tumorali, in cui i processi epigenetici sono più gravemente alterati. Nel contempo si tratta di una strategia che richiede una conoscenza dettagliata dei bersagli che si intende colpire, unita a molta creatività nell'immaginare, progettare e realizzare queste molecole ad azione multipla.

I risultati ottenuti sono ovviamente un primo passo, ma la dimostrazione di principio che questa strategia non solo è fattibile ma assolutamente promettente apre una strada del tutto inesplorata nello sviluppo di nuovi farmaci epigenetici.

La strategia di un unico farmaco per più bersagli potrà essere adesso applicata ad altri bersagli farmacologici ed è divenuta possibile grazie all'incontro sinergico tra i ricercatori di ambito chimico e biologico con i ricercatori clinici, così da poter tradurre le scoperte scientifiche in potenziali benefici per i pazienti.